Lane Medical Library
Dup
1927

Über chemische Einflüsse innerhalb homologer Zellsysteme.

Beiträge zum Problem der Heterovitalität

SMITH ELY JELLIFFE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin einer Hohen Medizinischen Fakultät der Georg August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christa-Marie von Stranß

aus Berlin.

Referent: Professor Dr. H. Handovsky.
Korreferent: Professor Dr. W. Heubner.

Göttingen 1927

Druck von Paul Hahnwald :: Northeim i. Hann.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0135

Disposition.

Seite

I. Fragestellung 5

II. Zelltod und Zellneubildung 5

III. Nekrotine

a) Vorkommen 6

b) Mechanismus ihrer Wirkung (chemische Beeinflussung von Zellteilungen, physikalisch-chemische Beeinflussung von Zellteilungen) . . . 9

c) Mechanismus ihrer Entstehung (Einfluß der Todesart, individueller Tod, Partialtod) . . . 10

d) Nekrotinähnliche Wirkungen (Umwandlung von Zellen, Tumorbildung) 17

IV. Stoffwechselwirkungen

a) Stoffwechselbesonderheiten alternder Zellen . . 20

b) Metaboline, Desmone, Trephone 22

V. Schluß 24

Alle Gestalten sind ähnlich und keine gleichet der anderen. Und so deutet das Chor auf ein geheimes Gesetz, auf ein heiliges Rätsel. (Goethe.)

I.

Die einzelnen Zellen eines Zellsystems sind individuell verschieden. Diese Verschiedenheit kann zunächst äusserlich bedingt sein, z. B. durch die verschiedene Lage zu den Stätten des Nahrungsdepots. Sie ist aber auch biologisch bedingt, z. B. durch verschiedenes Alter. Handovsky (1) hatte sich die Frage vorgelegt, ob diese Zusammensetzung biologisch für die Gesamtleistung des Systems von Bedeutung ist, insofern als die einzelnen Zellen einander gegenseitig günstig beeinflussen.

II.

Am meisten untersucht und am besten definiert ist die Wirkung absterbender Zellen innerhalb eines Systems. Als fundamentale, allen Lebewesen gemeinsame biologische Funktion wurde größtenteils die Zellteilung und das Wachstum zu Grunde gelegt.

Korschelt sagt über den Zusammenhang von Absterben und Wachstum: „Es liegt in der Natur der Lebensprozesse, dass sie von einer Vernichtung lebender Substanz begleitet sind," und weiter „zum Lebensprozess gehören Zellverödungen." Als besonders markantes Beispiel brauchen wir nur an die weitgehenden Rückbildungs- und Umbildungs- und gleichzeitig Neubildungsprozesse zu erinnern, die bei der Metamorphose der Insekten stattfinden. Erhebliche Teile des Körpers werden bei der Puppenruhe zerstört, und zu derselben Zeit werden komplizierte Organe neu aufgebaut" (2). Es findet also zu gleicher Zeit eine Vernichtung alter Zellen und ein Aufbau eines neuen Organismus statt. Hängen die beiden Vorgänge miteinander zusammen?

Zahlreiche Beispiele zeigen uns, dass tatsächlich das Zugrundegehen von Zellen eine grosse Bedeutung für die Neubildung anderer Zellen hat, und zwar geht diese z. T. von regellos im Organismus verstreuten indifferenten Zellen aus oder, wie z. B. bei Anneliden, von bestimmten Zelltypen, den sogen. Neoplasten, die nur auf bestimmte Körperteile beschränkt sind. Sobald bei diesen Tieren eine Wunde gesetzt ist, machen die kleinen, kaum als solche unterscheidbaren Zellen, in den 6—7 Septen der vor der Wunde

gelegenen Segmente eine Umwandlung durch. Sie verwandeln sich in grosse Zellen, wandern entlang dem Bauchstrang zur Wunde, wo sie neues Mesoderm bilden und die Bildung des Ektoderms anregen. Die Nachlieferung von Neoplasten erfolgt so lange, bis neue Septen ausgebildet sind (3). Häufiger aber als die bestimmt lokalisierten Neoplasten kommen indifferente (embryonale?) Zellen vor, allenthalben im Pflanzen- und Tierkörper verteilt. Sie ermöglichen die physiologische Regeneration von Teilen des Körpers, die bei Tieren in regelmässiger Folge abgestossen und neu gebildet werden, wie dies bei der Häutung, beim Feder- und Haarwechsel, dem Abwerfen des Geweihes und ähnlichen Erscheinungen beobachtet wird. Wahrscheinlich gibt es jedoch neben der Regeneration, die von indifferenten Zellen ausgeht, noch eine andere Möglichkeit der Verjüngung, nämlich die Entdifferenzierung bereits spezialisierter Zellen, wie sie alternde Begonienblätter anwenden zum Treiben neuer Wurzeln und Sprosse (2). Ein besonders instruktives Beispiel für eine solche Entdifferenzierung ist folgende Erscheinung bei Ascidien. Werden kleinere und jüngere Seescheiden verletzt, so wird zunächst die ganze Organisation sozusagen aufgelöst. Morphologische Reduktionsvorgänge treten an den Organen und Geweben ein, welche deren Unterschiede verschwinden lassen, bis geradezu eine Einschmelzung der gesamten Organisation stattgefunden hat. Das ganze Tier stellt einen unorganisierten weisslichen Klumpen dar, aus dem sich dann die Organe abermals herausbilden. Schliesslich ist die Ascidie von neuem wieder hergestellt (2).

III a.

Der erste, der sich mit dem Zusammenhang von Zelltod und Zellneubildung systematisch beschäftigte, war Weigert (4). Das Resultat seiner Untersuchungen hat er folgendermaßen zusammengefaßt: „Minimale Abbauprozesse lösen den normalen Regulationsmechanismus aus, der das Leben gewissermaßen stationär erhält; etwas stärkere Abbauprozesse verursachen Superregulation; hochgradiger Abbau in Gestalt des „Partialtodes“ regt noch weitergehende bioplastische Vorgänge an, wie sie uns in der Pathologie entgegentreten.“ Er ist der Ansicht, daß bei allen mit Wucherungsvorgängen einhergehenden Gewebsveränderungen das Primäre die Gewebsnekrose ist. Die so zustande kommende Ausschaltung von Zellen löst sekundäre Zellneubildung aus, und zwar sieht er die Ursache dazu in der Aufhebung der normalen Gewebskorrelation infolge der Zellausschaltung, wodurch für die Umgebung Wachstums-

widerstände fortfallen. Natürlich sind derartige, auf bloßer Beobachtung beruhende Begriffe, wie „normale Regulationsmechanismen", „normale Gewebskorrelationen" und dergl. unbefriedigend, und man hat sich immer wieder bemüht, den Geltungsbereich dieser Begriffe durch experimentelle Analysen besser zu definieren. Haberlandt (5) hat wohl zuerst den experimentellen Beweis erbracht, daß beim Absterben von Zellen Stoffe entstehen, die auf die anderen Zellen einwirken, und zwar neben schädigenden Stoffen solche, die eine Beschleunigung der Zellteilung hervorrufen. Er hat Kohlrabiknollen durchschnitten und gefunden, daß die Zellteilung unterhalb von Wundflächen, die 10 Minuten mit einem kräftigen Wasserstrahl abgespült waren, nach acht Tagen bedeutend spärlicher war, als unter nicht abgespülten. Ueberzog man aber die abgespülten Wunden mit Gewebebrei des gleichen Substrates, so fanden sich noch zahlreichere Zellteilungen, als bei den nicht abgespülten. Er versuchte das Gleiche mit abgekochtem Brei und fand die Wirkung wesentlich geringer. Daraus schloß er, daß die absterbenden Zellen ein Enzym enthalten, ein „Wundhormon". Er ging sogar noch weiter und sagte auf Grund von Experimenten an pflanzlichen Haaren, daß durch Trauma bedingte partielle Absterbeprozesse am Protoplasma einer Zelle durch ihr Hormon innerhalb dieser selben Zelle Teilungsvorgänge auslösen können. Auch die Verwundung des Eies durch das Eindringen eines Samenfadens bei der Befruchtung sieht er als ein solches Trauma an, das anregend auf die Zellteilung des Eies wirkt.

Küster (6) machte schon 1903 in seiner pathologischen Pflanzenanatomie darauf aufmerksam, daß bei Pflanzen manche bei Nekrosen entstehenden Stoffe mit der Entwicklung gewisser Formen von Wundgewebe in ursächlichem Zusammenhang stehen müssen, wie z. B. die Wundkorkbildung rings um nekrotische Herde im Inneren von Pflanzenorganen. Dann wies Bier (7) die Wichtigkeit der Zersetzungsprodukte bei der Wundheilung von Säugern nach. v. Gaza (8) konnte durch Einspritzung von autolytischem Muskelgewebe in normale Muskulatur des Kaninchens ähnliche Vorgänge feststellen, wie sie bei der Muskelregeneration vorkommen, und hat die Bedeutung von Degenerationserscheinungen für die Regeneration hervorgehoben.

Neben diesen lokalen Versuchen wurden auch am gesamten Tiere Experimente zu dem Zwecke unternommen, nachzuweisen, daß veränderte Zellen die homologen Zellen innerhalb des lebenden Gesamtorganismus in ihrer Tätigkeit verändern. Von Bedeutung sind in dieser Beziehung

Versuche von Naswitis (9) und später von Miyagawa (10). Naswitis hat Blut defibriniert, zum Gefrieren gebracht, dann wieder aufgetaut, auf Körpertemperatur erwärmt und, um die Giftigkeit des frisch entnommenen Blutes aufzuheben, es erst nach 2—4 Stunden wieder demselben Menschen subkutan oder intravenös eingespritzt. Die Injektion dieses auf diese Weise zerstörten Blutes bewirkte nach einiger Zeit eine allmählich ansteigende, später beträchtliche Zunahme der Erythrozytenzahl. Daß dieses nicht einfach eine Wirkung des Aderlasses ist, wurde durch Kontrollversuche ausgeschlossen. Da im lebenden Organismus dauernd Erythrozyten zugrunde gehen, nimmt Miyagawa an, daß ihre Zersetzungsstoffe eine ständige Anregung auf das hämatopoetische System ausüben. Ferner injizierte Miyagawa Hunden eine Emulsion von Nierengewebe parenteral in Mengen von 0,5 g pro kg Körpergewicht und sah danach akute Nekrosen in der Niere, die mit Störung der Nierenfunktion einhergingen. Injizierte er diese Mengen wöchentlich einmal, so steigerten sich die Erscheinungen an den Nieren, und bei Fortsetzung dieses Verfahrens für ein halbes Jahr fand Miyagawa Nierenveränderungen, die er als Schrumpfnieren bezeichnete. Injizierte er dagegen intravenös eine Zellenemulsion in der Dosis von 0,05 g pro kg Körpergewicht, so trat 2—3 Stunden nachher eine beträchtliche Steigerung der Diurese ein, bis zu dem Mehrfachen des normalen Betrages. Analoges konnte er an Hunden mit künstlicher Gallengangsfistel beobachten, wenn er ihnen Leberzellenemulsion injizierte. Betrug die zugeführte Leberzellen-Emulsion 0,1 g pro kg, so ergab sich Verminderung des Körpergewichtes, Nachlassen der Freßlust, Abnahme der in 24 Stunden ausgeschiedenen Gallenmenge, die mit entsprechender Verminderung einzelner Gallenbestandteile einherging. Injizierte er aber die Leber-Emulsion nur in der Dosis von 0,01 g pro kg Körpergewicht, so zeigten sie Ansteigen des Körpergewichtes, Zunahme der in 24 Stunden ausgeschiedenen Gallenmenge, mit entsprechender Zunahme aller ihrer Bestandteile, also ausgesprochene Steigerung ihrer Funktionen. Histologisch ergaben sich keine Veränderungen gegenüber Kontrolltieren, die nur eine Gallenfistel besaßen, aber nicht mit Organsubstanz vorbehandelt waren. Miyagawa gewann so die Ueberzeugung, daß die Bestandteile abgestorbener, dem Organismus parenteral zugeführter Zellen eine starke Wirkung auf die homologen Zellen ausüben, und zwar bei bestimmter geringer Dosierung im Sinne einer deutlichen Funktionsanregung, bei stärkerer Dosierung im Sinne einer Schädigung, die bis zur Nekrosenbildung fortschreiten kann. Er zog daraus den Schluß,

daß auch normalerweise von den in jedem Organ zugrunde gehenden Zellen bzw. Zellteilen ein anregender Einfluß auf die „Lebenstätigkeit" des betreffenden Organs ausgeübt wird, und er bezeichnete diese von ihm angenommenen Vorgänge als Autoregulation.

III b.

Gutherz (11) nennt solche Stoffe, die beim Absterben entstehen, Nekrotine. Wir wollen diese Bezeichnung beibehalten. Es wird dadurch ausgesagt, dass die Beziehung zwischen absterbenden und überlebenden Zellen durch die Bildung von Substanzen vor sich geht, die infolge des Absterbens entstehen; es ist weder gelungen, solche Nekrotine herzustellen, noch den Mechanismus ihrer Entstehung und ihrer Wirkung aufzuklären. Sie können chemisch oder physikalisch-chemisch wirken; jedenfalls ist nachgewiesen, dass man die Teilungsgeschwindigkeit von Zellen chemisch und physikalisch-chemisch beschleunigen kann.

Für eine chemische Beeinflussbarkeit sprechen z. B. Experimente von Galeotti (12) über Regenerationserscheinungen an der Epidermis des Tritonschwanzes unter dem Einfluss chemischer Agentien, in denen mehrfach nach stärkeren Absterbeprozessen eine Intensitätszunahme des Regenerationsgeschehens festgestellt wurde.

Andere Beispiele werden von Loeb (13) mitgeteilt, der Arbaciaeier sich schneller teilen sah nach Zufügung kleiner Mengen von Natriumhydroxyd, Ammoniumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Schilddrüsenextrakt, Nebennierenextrakt, Alkohol, und von Popoff (14), der eine Beschleunigung der Teilungsrate bei Paramäcien sah, nach Zusatz von Kalium arsenicosum, Jodkalium, Formol, Chinin, Glycerinphosphorsäure, also wieder einer Reihe chemisch ganz verschiedenartiger Stoffe. Man suchte darum nach gemeinsamen, physikalisch-chemischen Ursachen. Vlès und Rose (15) zeigten, dass Erhöhung der Wasserstoffionen-Konzentration des Meerwassers die Zellteilung verlangsamt. Labbé zeigte an Eiern von Ringelwürmern, dass Erniedrigung der Wasserstoffionen-Konzentration die Zellteilung beschleunigt (16). Jollos fand (17), dass man Parthenogenese auch zu einer Zeit hervorrufen kann, in der sie normalerweise nicht eintreten würde, durch Abänderung der äusseren Lebensbedingungen, wie Temperaturveränderung, Einführung gewisser Bakterienkulturen, Zusatz stark verdünnten Ammoniaks usw. E. Bauer (18) hat sich

eingehend mit der Einwirkung von verschiedener Oberflächenspannung des Gewebsaftes auf die Zellteilungen beschäftigt und dabei gefunden, dass sie bei Carcinom herabgesetzt ist; er nimmt einen aetiologischen Zusammenhang mit der Krebsbildung an und glaubt sogar, dass die Erniedrigung der Oberflächenspannung eine notwendige Bedingung für die Entstehung und das Wachstum von Krebszellen ist. Auch Lederer (19) führt die Begünstigung des Wachstums der Metastasenbildung und des Recidivs maligner Tumoren (mit Ausnahme des Carcinoms des Uterus während der Schwangerschaft) darauf zurück. Kagan (20) beobachtete dementsprechend, dass eine Erniedrigung der Oberfächenspannung des Blutserums durch Tributyrin das Angehen von Carcinom und ihr Wachstum bei Mäusen begünstigt.

III c.

Aber abgesehen davon, daß diese Untersuchungen einer modernen Experimentalkritik nicht standhalten, konnte die ganze Art der Versuchsanordnung nicht zu einer Vertiefung des Problems führen; man mußte zunächst darnach trachten, Substanzen zu fassen, die von der Zelle selbst produziert werden. Von diesem Gesichtspunkt aus ging auch Handovsky mit Eveline du Bois-Reymond und mir an seine Untersuchungen heran, die im folgenden besprochen werden sollen. Zunächst wurden in den Arbeiten Substanzen untersucht, die Herrn Prof. Heubner (21) für seine Entzündungsstudien interessierten. Im Laufe der Untersuchung aber wurde dann die Arbeitsrichtung völlig geändert. In diesen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob die Art des Todes auf die Erzeugung von Nekrotinen einen Einfluß ausübt. Es war schon bekannt, daß man durch mechanische Schädigungen lokale Gewebsnekrosen mit Nekrotinbildung setzen kann. (Loeb [13]) Von meinen Versuchen seien zuerst die angeführt, die sich mit dem Hitzetod von Paramäcien beschäftigen. In Fortsetzung der Untersuchungen von Handovsky und du Bois-Reymond benutzte ich dazu ein von S. Amster (22) ausgearbeitetes Züchtungsverfahren von Paramäcien, und zwar speziell von Balantiophorus minutus, in Gemeinschaft mit Bakterien. Im Besonderen verfuhr ich so: Von der Ausgangskultur wurden Einzellkulturen der Paramäcien im hängenden Tropfen angelegt, die nach 24 Stunden meist 8—16, selten 24 Zellen enthielten. Um diese Zeit wurde mit einer feinen Kapillarpipette unter mikroskopischer Kontrolle je ein Tier auf einen Deckglassplitter gesetzt, der in ein Röhrchen von 3, in späteren Versuchen 5 ccm sterili-

sierter Nährlösung versenkt wurde. Meist wurden alle 8 Tochtertiere einer Zelle nebeneinander untersucht, nachdem ich, was schon bekannt ist, beobachtet hatte, daß sich die einzelnen Tochterzellen verschieden schnell teilen. Die Röhrchen wurden stets im Brutschrank bei etwa 25° gehalten; über den Einfluß der Temperatur habe ich die Angaben Amsters bestätigen können. Unter 15° und über 30° gingen die Tiere sehr schnell zugrunde, von 15—20° und von 27—30° waren die Tiere sehr träge und ihre Vermehrung sehr gering. Bei 25° war die Teilungsgeschwindigkeit am größten. Die Kulturen wurden täglich durchgezählt, indem ein Tropfen mit der ausgeglühten Platinöse dem durchgeschüttelten Röhrchen entnommen und in einer, nach Angabe Handovskys von der Firma Winkel in Göttingen angefertigten, in Quadranten eingeteilten Zählkammer von etwa 0,005 ccm Inhalt gezählt wurde. Bei einiger Uebung ging das Zählen so schnell, daß die relativ langsamen Eigenbewegungen dieser Zellen keine Rolle spielten; aus jeder Kultur wurden bei jeder Zählung 3 Kammern durchgezählt, um Durchschnittswerte zu bekommen. Im hängenden Tropfen behielten die ersten 2—3 Generationen annähernd die gleiche Größe wie das Ausgangstier, die späteren wurden kleiner; im Reagenzglas waren die ersten untersuchten Tiere viel größer als die Ausgangstiere, die späteren waren ebenso groß. Bei starker Erwärmung oder toxischer Schädigung wurden sie sehr klein. In ungeschädigten Kulturen sah ich nie tote Tiere, die an der Unbeweglichkeit und an der kugeligen Gestalt sofort zu erkennen wären. Ich beobachtete, daß sich der Balantiophorus minutus unter den oben angegebenen Bedingungen in 72 Stunden 12—15 mal teilte, dann in weiteren 48 Stunden 2—3 mal, dann einige Tage nicht wieder, im ganzen also in meinen 3 ccm-Versuchen 13—16 mal in 8—9 Tagen, in den 5 ccm-Versuchen auch 17—18 mal. Innerhalb eines solchen 7—9 Tage dauernden Versuches habe ich die Nährlösung nie gewechselt. Ob der fast immer nach 4—5 Tagen auftretende Stillstand der Teilung unbehandelter Kulturen damit zusammenhängt, ließ sich nicht feststellen. Da tote Tiere nie gefunden wurden, kann man nicht annehmen, daß ebenso viele zugrunde gingen, wie neue entstanden. Ein Ueberwuchern der Bakterien, die bei meinen Gemeinschaftszuchten natürlich immer vorhanden waren, trat jedoch, wenn keine fremden Bakterien durch unsteriles Arbeiten hineinkamen, nicht auf. Ein solches Ueberwuchern der Bakterien wäre, wovon ich mich immer wieder überzeugt habe, stets von einer Verminderung der Zahl der Protozoen gefolgt gewesen. Zur

Herstellung einer Lösung mit abgetöteter Zellsubstanz wurden 15 ccm einer mit Protozoen ziemlich angereicherten Kultur in ihrer bakterienhaltigen Nährlösung eine halbe Stunde auf 40° erwärmt, sodaß Protozoen und Bakterien abgetötet waren, dann im Vakuum auf 3 ccm eingeengt. Von dieser Flüssigkeit wurden je 0,65 ccm den lebenden Kulturen von 3 ccm zugesetzt. Während Kontrollversuche ergaben, daß die ebenso behandelte sterile Nährlösung und entsprechend eingeengte Kulturen der Bakterien allein ohne Protozoen (vgl. unten) die Teilungsgeschwindigkeit in keiner Weise beeinflußten, beweist Tabelle 1, daß Zusatz abgetöteter Zellen in der Flüssigkeit, in der sie abgetötet wurden, die Teilungszahl steigerte.

Tabelle 1: *)

Zusatz von abgetöteten Protozoen am 29. Juli.

Kultur	Nr. 432		Nr. 435		Nr. 436		Nr. 437	
Datum	J	T	J	T	J	T	J	T
23. 7.	1	—	1	—	1	—	1	—
26. 7.	9 000	13	24 000	14,15	27 000	14	20 000	14
27. 7.	229 000	17,18	233 000	17,18	236 000	17,18	250 000	17,18
29. 7.	230 000	17,18	235 000	18	240 000	18	250 000	18
30. 7.	338 000	18,19	434 000	18,19	425 000	18,19	452 000	18,19
31. 7.	409 000	18,19	462 000	19	462 000	19	444 000	18,19

Kontroll-Versuche

Kultur	Nr. 431		Nr. 439	
Datum	J	T	J	T
23. 7.	1	—	1	—
26. 7.	9 000	13	15 000	14
27. 7.	202 000	17,18	194 000	17,18
29. 7.	220 000	17,18	210 000	17,18
30. 7.	256 000	17,18	256 000	17,18
31. 7.	299 000	18,19	275 000	18

Ich habe ferner die Bakterien allein ohne Protozoen gezüchtet. Es handelt sich um zwei Arten, die nicht näher

*) In diesen und den folgenden Tabellen bedeutet J = Anzahl der Individuen, T = Anzahl der Teilungen.

beschrieben sind. Ich habe dann den Versuch gemacht, dass ich eine auf Agar angereicherte Kultur mit der Nährlösung abspülte, ebenfalls bei 40° abtötete (Ausstrich der Lösung war steril) und den Einfluss dieser Lösung auf die Teilungsgeschwindigkeit von Balanthiophorus minutus untersuchte. Wie Tabelle 2 ergibt, haben die abgetöteten Bakterien keinen Einfluß auf die Teilungsgeschwindigkeit. Es ist daraus erwiesen, daß es die Protozoen sind, die bei der Abtötung durch Hitze Stoffe produzieren, die die Zellteilung anregen.

Tabelle 2:

Zusatz von Bakterienhitzefiltrat Am 13. Oktober				Kontroll-Versuche	
Kultur	Nr. 418	Nr. 419	Nr. 420	Nr. 421	Nr. 422
Datum	J	J	J	J	J
8. 10.	1	1	1	1	1
12. 10.	8 800	16 600	24 000	11 200	23 800
13. 10.	17 000	27 000	28 600	26 200	28 000
14. 10.	34 500	30 800	50 000	44 400	49 600
15. 10.	43 200	35 200	52 600	46 200	51 000
16. 10.	47 400	45 100	56 800	48 100	56 000

Sowohl bei der mechanischen Abtötung als auch beim Hitzetod kommen individuelle Verschiedenheiten der einzelnen Zellen nicht zur Geltung. Doch war anzunehmen, daß einzelne Zellindividuen für bestimmte Schädigungen so empfindlich sind, daß sie allein abgetötet werden, und an solchen Versuchen mußte man Abtötung und Beschleunigung der Teilungsgeschwindigkeit im selben System nachweisen können. Dies ging schon aus Versuchen von Handovsky und du Bois-Reymond mit Arsentrioxyd hervor, in denen Arsentrioxyd in einer Konzentration von 1 : 20000 alle Zellen innerhalb 18 Stunden abtötete, nachdem sie bereits nach 4 Stunden träge und rund geworden waren; 1 : 100000 hemmte die Teilungsgeschwindigkeit immer, 1 : 4000000 meist noch deutlich. Bei 1 : 40000000 zeigten einzelne Familien deutliche Hemmung der Teilungsgeschwindigkeit, während die meisten eine deutliche Förderung aufweisen (Tabelle 3 — siehe nächste Seite —).

Tabelle 3:

Vergiftet mit As_2O_3 1 : 40 000 000 am 18. Juli.

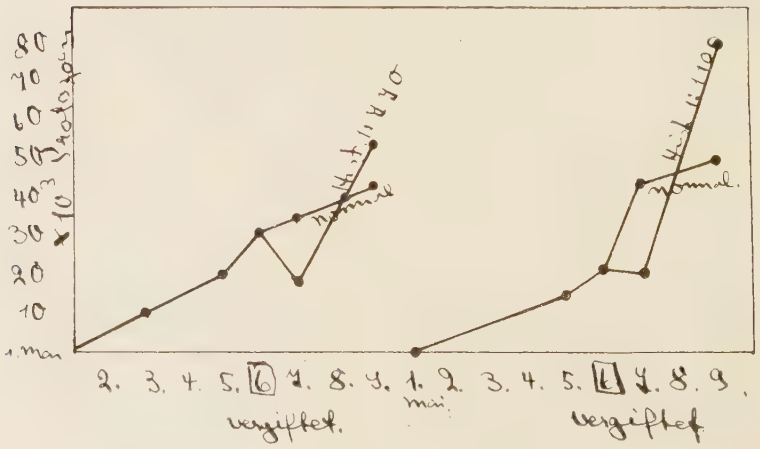
Kultur	Nr. 67		Nr. 69		Nr. 70		Nr. 74	
Datum	J	T	J	T	J	T	J	T
13. 7.	1	—	1	—	1	—	1	—
17. 7.	7 800	13	14 800	14	14 400	14	5 400	12,13
18. 7.	30 000	15	70 800	16	42 200	15,16	39 600	15,16
19. 7.	52 200	15,16	118 200	17	76 800	16,17	76 200	16,17
20. 7.	66 000	16	123 000	17	97 800	16,17	94 200	16,17
21. 7.	98 000	16,17	147 000	17	107 400	16,17	102 000	16,17

Kontroll-Versuche

Kultur	Nr. 72		Nr. 73	
Datum	J	T	J	T
13. 7.	1	—	1	—
17. 7.	9 600	13,14	18 000	14
18. 7.	34 800	15	64 800	16
19. 7.	66 000	16	85 800	16,17
20. 7.	78 000	16,17	100 800	16,17
21. 7.	78 000	16,17	107 600	17,17

Besonders deutlich geht der Zusammenhang von Abtötung und Beschleunigung der Teilungsrate aus Versuchen mit Histaminchlorhydrat hervor. (Kurve 1a und 1b; Tabelle 4; 5.)

Kurve 1a und 1b:



Ich bin bei den Vergiftungsversuchen folgendermaßen vorgegangen: Die Zählung der einzelnen Kulturen wurde meist 2 Tage, nachdem die Einzellkulturen angesetzt worden waren, begonnen und 2 Tage fortgesetzt (zwecks Erkennung der Teilungsrate der einzelnen Zellfamilien), dann einige Kulturen durch Zusatz von 0,3 ccm Giftlösung vergiftet, während die übrigen als Kontrolle unvergiftet blieben. Beide zählte ich dann weitere 2—4 Tage. Dabei legte ich Wert darauf, immer von den sich gleich schnell vermehrenden Kulturen einer Generation einen Teil zu vergiften, um einen anderen als Kontrolle zu verwenden. Anfangs setzte ich den Kontrollen immer 0,3 ccm der Nährlösung zu. Als ich sah, daß dieser Zusatz ohne Einfluß war, unterließ ich ihn später.

Diese Versuche mit Histaminchlorhydrat ergaben folgendes Resultat. Zunächst konnte ich, wie auch Hopkins (23), beobachten, daß Histamin eine Zusammenziehung des Körpers der lebenden Protozoen unter Verkleinerung der Protoplasmavakuolen bewirkt. Histaminchlorhydrat tötete die Zellen in einer Konzentration 1 : 330 (H Cl ist in der entsprechenden Konzentration unwirksam). Bei 1 : 770 gingen sehr viele zugrunde. Die Teilungsgeschwindigkeit der Uebrigbleibenden war aber wesentlich gesteigert. 1 : 1100 wirkte kaum abtötend, wohl aber nahm die Teilungsgeschwindigkeit in den ersten 24 Stunden nach der Vergiftung ab, um dann in den nächsten 48 Stunden die der unbehandelten Zellen wesentlich zu übertreffen. 1 : 1500 war unwirksam. (Tabelle 4.)

Tabelle 4:

	Vergiftet mit Histaminchlorhydrat 1 : 770 am 6. Februar				**Kontroll-Versuche**	
Kultur	Nr. 315	Nr. 317	Nr. 320	Nr. 324	Nr. 321	Nr. 322
Datum	J	J	J	J	J	J
1. 2.	1	1	1	1	1	1
5. 2.	25 200	12 000	15 000	21 000	15 000	23 400
6. 2.	34 800	28 800	26 400	34 800	25 800	36 000
7. 2.	8 400[1])	6 000[1])	24 000[1])	22 200[1])	29 400	36 000
8. 2.	30 000[1])	13 800[1])	40 800[1])	58 200	34 200	38 400
9. 2.	54 000[1])	29 400[1])	58 200	77 400	43 800	42 000

[1]) bedeutet in Tabelle 4 und 5 viele tote Zellen.

Tabelle 5:

Vergiftet mit Histaminchlorhydrat 1:1100 am 6. Februar				Kontroll-Versuche		
Kultur	Nr. 306	Nr. 313	Nr. 314	Nr. 308	Nr. 309	Nr. 310
Datum	J	J	J	J	J	J
1. 2.	1	1	1	1	1	1
5. 2.	24 000	20 400	6 600	7 800	10 200	22 800
6. 2.	31 800	29 400	13 800	16 800	25 200	27 600
7. 2.	31 200	27 000	4 800[1])	33 600	43 800	48 600
8. 2.	50 400	59 400	40 200	42 600	45 000	48 000
9. 2.	73 200	84 000	83 400	46 800	46 800	55 800

Die einzelnen Zellen sind also gegen Histamin verschieden empfindlich, ein Teil von ihnen wird abgetötet. Auffallend ist nun aber, daß die übrigbleibenden Zellen nach kurzer Zeit eine Zunahme der Teilungsgeschwindigkeit zeigten. Man muß wohl annehmen, daß das Histamin den Zellstoffwechsel einiger Zellen so verändert, daß sie abgetötet werden und ihre Stoffwechselprodukte die Teilung der anderen im Sinne einer Teilungsbeschleunigung beeinflussen. Nicht jede Substanz ist dazu im Stande; so tötete 2% Alkohol einige Zellen und lähmte das Wachstum der übrigen; Cantharidin tötete viel mehr ab, die übrigen teilten sich normal weiter.

Genau so wie meine Versuche sind wohl die von Sokoloff (24) und Alberti (25) über die Wirkung von Radiumstrahlen auf Zellen aufzufassen. Sie sollen besonders angeführt werden, da sie biologisch differenzierter sind als meine. Sokoloff sah bei Paramäzium caudatum nach Bestrahlung mit kleinen Radiumdosen eine Beschleunigung der ungeschlechtlichen Fortpflanzung, nach etwas größeren eine Verzögerung und nach großen Dosen Konjugation, die als „Selbsthilfe" der Protozoen gegen starke Schädigung anzusehen ist.

Alberti (25) beschreibt seine Beobachtungen nach Bestrahlung der Cornea von jungen Tritonlarven: 1) 2—4 Stunden nach der Bestrahlung sieht man eine rapide Abnahme der Zahl der Mitosen, nach 10 Stunden ist keine Kernteilungsfigur mehr zu sehen. 2) Mitosenfreie Zwischenzeit. 3) Das Wiederauftreten von Mitosen erfolgt am fünften Tag, wobei die Zahl stark ansteigt.

Diese Versuche erinnern doch ganz an meine Histamintodversuche an Einzellern.

III d.

Die bisher angeführten Beispiele zeigen, daß beim Absterben von Zellen Substanzen (Nekrotine) entstehen, die Teilungsgeschwindigkeit und Wachstum überlebender günstig beeinflussen. Mit ihnen verwandt sind Stoffe, die zwar auch beim Absterben von Zellen entstehen, aber nicht auf Wachstum anregend wirken, sondern die Zellen morphologisch und chemisch verändern, Substanzen, die vielleicht bei der Tumorbildung eine Rolle spielen.

So gelang es zuerst Carrel (45) Leukozyten in Fibroblasten und dann A. Fischer (27) Fibroblasten in bösartigen Sarkomzellen umzuwandeln, worauf ich nachher noch ausführlich zu sprechen komme.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen kann Tumorbildung auf verschiedene Weise zustande kommen. Es ist sicher, daß Reize chemischer, mechanischer, physikalischer Art imstande sind, den Stoffwechsel einzelner Zellen von Geweben so zu verändern, daß Tumoren entstehen, und zwar hält diese Veränderung an, auch wenn der Reiz selbst schon längst nicht mehr einwirkt. (Pathobiose nach Heubner [28]). Die einmal erworbene Abartung der Zelle bleibt von Generation zu Generation bestehen (29).

Auch hierfür einige Beispiele: Kazama (30) sah nach mechanischen Reizen, wie Fütterung mit Eierschalen, Anbringung von Nähten und Einlegung von Steinen, chemischen Reizen, wie Injektion von Lanolin, Teer und endlich nach Kombination chemischer und mechanischer Reize, wie Einlegen von geteerten Paraffinkugeln bei Kaninchen und Meerschweinchen Polypen, Adenome und Adeno-Carcinome sogar mit Metastasen entstehen. Eine Kombination chemischer und mechanischer Schädigung sind auch die Wucherungen, wie wir sie in den Gallen der Pflanzen kennen, deren Gewebe eine gewisse Übereinstimmung mit dem Wundgewebe zeigen. Durch den Insektenstich findet eine Verletzung des Blattes statt, und gleichzeitig wird ein Giftstoff von der Speicheldrüse des Tieres entleert, der wahrscheinlich noch eine spezifische Wirkung hat.

Zu den so verschiedenen Reizen, welche Tumorbildung auszulösen vermögen, gehören nun sehr wahrscheinlich auch die beim Absterben von Zellen freiwerdenden Zerfallsstoffe, und zwar in dem Sinne, daß sie in gewissen Fällen neben anderen Reizen mitwirken. H. C. Ross (31) kam zu

der Vorstellung, daß bei chronischen Gewebsschädigungen mechanischer, thermischer, chemischer Natur, die häufig zur Tumorbildung führen, der lokale Tod von Zellen oder Zellteilen eine Zellteilung anregende Wirkung auf benachbarte, lebendgebliebene Zellen ausübe. Eine Stütze seiner Anschauung fand er bei seinem Studium über die Berufskrebse.

Aus der sehr umfangreichen Literatur über die Wirkung von chemischen und physikalisch-chemischen Reizen auf die Zellteilung und Tumorbildung geht hervor, daß nicht alle Nekrotine Tumorbildung hervorrufen können, sondern nur gewisse Stoffe oder Zustandsänderungen der Lebensbedingungen dafür in Frage kommen, und daß nicht jeder Reiz Zellvermehrung bewirkt, sondern im Gegenteil sogar oft eine Hemmung der Zellteilung. Ein Beispiel dafür geben die Untersuchungen von Sujiura (32), der eine Hemmung des Wachstums von Rattencarcinom durch orale Zufuhr kleiner Mengen von Kupfersulfat, Arsentrioxyd, Kaliumkarbonat, Calciumchlorid fand, und von Clowes (33), der eine Hemmung der Teilung von Seeigel- und Seesterneiern durch Einwirkung von Kohlendioxyd beobachtete.

Uei Keizo (34) fand, daß einige Stoffe, wie Magnesium- und Eisenverbindungen in kleinen Dosen das Wachstum von Rattensarkom in vitro befördern, in steigenden Dosen aber hemmen. Zink- und Kupferverbindungen dagegen wirkten in jeder Konzentration nur hemmend.

J. Rosenstirn (35) konnte nach Jod und Chrysarobinapplikation auf die Haut der Maus kein Carcinom erzeugen.

Bemerkenswert sind auch noch die Arbeiten von Caspari (36), der nach Bestrahlung von Mäusen ebenso wie nach intravenöser oder subkutaner Impfung mit nicht angehendem Tumor, intraperitonealer Injektion embryonalen Gewebes und Injektion von arteigenem oder fremdem Blut oder Serum, Proteinkörpern und anderen eine Schutzwirkung gegen Carcinombildung sah und glaubt, daß das Wesentliche bei dieser Art der Immunisierung der Zellzerfall ist, bei dem Nekrohormone frei werden, die auf den Gesamtorganismus wirkend den Immunitätsspiegel heben, und zwar ist die Schutzwirkung bei Impfung mit arteigenem Tumor größer als mit fremdem.

Wie schon erwähnt, hat sich Carrel (26) eingehend mit der Frage der Umwandlung von Makrophagen in Fibroblasten beschäftigt. Ferner hat er Monozyten, d. h. Ehrlichs große mononukleäre Zellen und Makrophagen, d. h.

Adventitiazellen künstlich die Verwandlung in Fibroblasten und weiter in bösartige Sarkomzellen durchmachen lassen. Makrophagen sind große, amöboide Zellen mit durchsichtigem Protoplasma, verdauen kein Fibrin und bilden nie Gewebe, sondern leben immer einzeln. Sie wachsen nur in Plasma, während z. B. die Fibroblasten ein netzförmiges Gewebe bilden, Fibrin verdauen und sich in reinem Embryonalsaft teilen, und wenn sie bösartig werden, Metastasen setzen. Auch gegen Arsentrioxyd verhalten sich diese beiden Zellarten verschieden. Arsentrioxyd 1 : 3000000 beginnt die Teilung von Fibroblasten zu vermindern; 1 : 800000 verhindert das Wachstum vollständig. Makrophagen sind viel unempfindlicher: 1 : 200000 tötet sie keineswegs. Das filtrierte Extrakt von Rous'schem Sarkom, das sogenannte Rous-Virus, eignet sich besonders gut als Medium für die Umwandlung. Der wirksame Bestandteil des Virus geht zugrunde, wenn man ihm kein frisches Gewebe zusetzt. Es vermehrt sich dagegen in festem, frischem Gewebe, das entweder als notwendige Grundlage oder auch als Aktivator dient. Schon geringe Mengen davon genügen, doch tritt üppige Vermehrung des Virus ein, wenn man ihm größere Gewebsmengen zusetzt. Auch die Art des zugesetzten Gewebes ist nicht gleichgültig. So wirken am besten Leukozyten. Unterdrückt man die Atmung der Zellen, z. B. durch Absperrung von Sauerstoff, so hindert das wesentlich die Virus-Entwicklung, lebhafter Zellstoffwechsel regt sie an (37). Fügt man dieses Rous-Virus nun einem reinen Stamm von Makrophagen zu, so beobachtet man zunächst, daß diese sich krankhaft verändern, absterben, sich zusammenballen, agglutinieren. Das Fibrin verflüssigt sich, die Kultur nimmt ein durchlöchertes Aussehen an und geht zugrunde, wenn nicht normale Leukozyten zugesetzt werden. Um die amorphen Massen erscheinen dann spindelförmige Zellen mit kleinem Kern. Schließlich sind alle amöboiden Zellen in Fibroblasten umgewandelt. Es scheint, als ob die sterbenden Makrophagen Substanzen freimachen, die die Fähigkeit haben, die Metamorphose der umliegenden Zellen zu bewirken, denn der Umwandlung geht immer ein Absterben anderer Makrophagen voraus. Die infizierten Makrophagen, also kranke Zellen, vermehren sich und infizieren, wenn sie zugrunde gegangen sind, neue Makrophagen (38). Überimpft man diese Kultur auf Tiere, so entstehen maligne Tumoren mit Metastasen. Extrakt von Teersarkom anstelle des Rous-Virus bringt ebenfalls Umwandlung von Makrophagen in Fibroblasten hervor. Fischer (27) prüfte Carrels Versuche nach. Er brachte Hühnerleukozyten in Hühnerembryonalextrakt und

Plasma in Berührung mit einem Stück toter Muskulatur vom Huhn. In der Leukozytenkultur beobachtete er zunächst Auswanderung von Zellen. Das Muskelstück selbst wurde von den Leukozyten nach und nach zerstört. Allmählich wurden die Zellen zu Fibroblasten und die Kultur glich einer Bindegewebskultur; also auch hier waren aus freien amöboiden Zellen fixe Fibroblasten geworden. War die Umwandlung vollzogen, so hörte die Zerstörung der zugesetzten Muskulatur auf. In dem Hinzufügen von toter Muskulatur sieht Fischer ein Mittel, welches eine beschleunigte und sichere Umwandlung von solchen Zellen zu Bindegewebszellen bewirkt.

IV a.

Im Vorhergehenden wurden Beispiele von der Wirkung von Substanzen beschrieben, die aus absterbenden Zellen entstehen, und zwar echte Nekrotinwirkungen, bei denen es sich um eine Anregung von Zellteilungen handelt, und solche Nekrotinwirkungen, die eine Umwandlung von Zellen bewirken. Im Sinne unserer Fragestellung haben wir nun nach Beispielen zu suchen, ob auch andersartig charakterisierte Zellindividuen eines Zellsystems Stoffe produzieren können, die andere beeinflussen. Hier stoßen wir natürlich auf die große Schwierigkeit der Charakterisierung bestimmter Zellindividuen. Wenn daher diese Beispiele auch nicht den gleichen Anspruch auf Wahrscheinlichkeit machen können, müssen sie doch als Grundlage für weitere Untersuchungen angeführt werden.

Zunächst seien Untersuchungen an Einzelligen besprochen, die ja normalerweise nicht sterben.

Bütschli (39) und andere beobachteten, daß Infusorien, die durch längere Zeit gezüchtet wurden und sich währenddessen in einer ganzen Reihe von Generationen nur durch Teilung vermehrt hatten, eine gewisse Veränderung ihrer Organisation in Form von Rückbildungserscheinungen erkennen ließen. Diese äußern sich bei zunehmender Zahl der aufeinander folgenden Generationen in Veränderungen der Protoplasmastruktur, Größenabnahme, teilweisem Schwund des Wimperapparates und dergl. Diesen äußerlich bemerkbaren Änderungen entsprachen auch solche der inneren Struktur. Doflein (40) beobachtete ganz ähnliche Erscheinungen, die zweifellos als Degenerationen gedeutet werden müssen. Diese Degenerationen sind deutlich von einem Herabsinken der Teilungsgeschwindigkeit begleitet,

bis zum allmählichen Absterben der Kultur, wenn nicht eine als Selbsthilfe aufzufassende Veränderung in Gestalt der Konjugation auftritt, wodurch die Degenerationserscheinungen behoben und die Teilungsgeschwindigkeit wieder erhöht, also eine Art Verjüngung des Systems bewirkt wird.

Für den Grad der Erhöhung der Teilungsfähigkeit durch Konjugation ist es auch nicht gleichgültig, ob kurz vorher schon ein solcher Vorgang stattfand, oder ob eine längere Pause bestand. Woodruff wies darauf hin, daß Exkonjugantenlinien, die von Linien stammen, in denen seit langer Zeit keine Konjugation aufgetreten ist, ein stärkeres Steigen der Teilungsrate innerhalb der ersten 15 Tage zeigen, als Exkonjugantenlinien, die von Eltern stammen, an denen erst vor kurzer Zeit Konjugation aufgetreten ist. Es muß also eine Veränderung in gealterten und in dèn konjugierenden Zellen stattgefunden haben.

Dieser Zusammenhang von Alterungserscheinungen, Konjugation und Verjüngung hat die Biologen viel beschäftigt. Bei der Erhöhung der Teilungsgeschwindigkeit infolge von Konjugationen tauchte die Frage auf, ob den Teilungen an sich direkt eine verjüngende Kraft zukommt. Erdmann (42) spricht von einer Verjüngung der Zelle, d. h. von inneren Umordnungsprozessen, welche dieses Altern aufhalten. Treten nach einer Anzahl Teilungen diese Reorganisationsprozesse nicht ein, so geht das Zellsystem an Alter zugrunde. M. Hartmann sagt bei seiner Behandlung des Todesproblems: „Mag nun auch, wer will, den Ausdruck Tod vermeiden, so ist doch zuzugeben, daß ein Altern auch bei den Protozoen-Individuen vorkommt und die Fortpflanzung nicht nur eine Vermehrung, sondern auch eine Verjüngung der lebenden Substanz bedeutet“ (43). Beide hängen also miteinander zusammen.

Für das Verständnis dieser Vorgänge scheint es uns wesentlich, darauf hinzuweisen, daß nach Experimenten von Child (44) schon die Verkleinerung des Individuums genügt, um den Stoffwechsel wieder anzuregen, wenn es gealtert ist. Ihm folgend ist auch Hartmann der Meinung, daß sich vor Eintritt der natürlichen Teilung durch Verkleinerung des biologischen Systems auf experimentellem Wege eine Verjüngung erzielen lassen müsse. An Turbellarien (Stenostomum) gelang es ihm so, durch zweckmäßige, in steter Folge vorgenommene Entfernung eines Zellstückes des Hinterendes lange Zeit hindurch ohne Schädigung für

die Tiere die Fortpflanzung auszuschalten und die Tiere in dauerndem Wachstum zu halten (43).

Jollos und andere wiesen schließlich nach, daß bei der natürlichen Parthenogenese bei Infusorien der Makronukleus, also ein beträchtlicher Teil des Infusorien-Körpers zugrunde geht (17). Hier würde also ebenso der teilweise Tod mit der im normalen Lebensgeschehen so wichtigen Aufgabe betraut sein, eine geschlechtliche Entwicklung mit darauf folgender größerer Teilungsrate zu bewirken. Aus diesen Beispielen geht hervor, daß das Altern Zellen zu Leistungen befähigt, die anderen Zellen des gleichen Systems nicht zukommen.

Altern und Verjüngung müssen natürlich auf chemischen und chemisch-physikalischen Veränderungen der Zellen beruhen. Es liegen auch eine große Zahl von Untersuchungen vor, die dieser Frage durch Experimente über die Beeinflussung der Teilungsgeschwindigkeit der Einzelligen durch chemische und physikalische Veränderungen näher zu kommen suchen. Diese Befunde an Einzelligen lassen es jedenfalls sehr wahrscheinlich vorkommen, daß auch alternden Zellen ein anderer Stoffwechsel zukommt als den übrigen.

IV b.

Je mehr wir uns bei der Besprechung von chemischen Einflüssen in homologen Zellsystemen von der typischen Nekrotinwirkung entfernen, um so unsicherer wird unser Einblick in das Wesen dieser Einflüsse; denn es ist sehr schwer, bestimmte, weniger extreme Zellzustände genauer zu charakterisieren; dazu kommt, daß es bei Versuchen an Vielzelligen kaum gelingen wird, auseinander zu halten, ob es sich um Produkte homo- oder heterologer Zellen handelt. Doch gibt es gerade aus neuerer Zeit sehr viele Untersuchungen über Metaboline (Trephone, Desmone), also Stoffwechselprodukte nicht sterbender Zellen, die beschleunigend auf das Wachstum anderer Zellen einwirken. Man findet solche Stoffe hauptsächlich im Serum, in den Extrakten von Leukozyten und Embryonen. Es ist schwierig, prägnante Unterschiede zwischen ihnen und den Hormonen herauszuarbeiten. Ein exakter Unterschied zwischen beiden wird sich nur durch Aufstellung von Energiebilanzen gewinnen lassen. Der enge Zusammenhang der Wirkung dieser Metaboline mit meinem Thema läßt es aber doch notwendig erscheinen, diese Experimente zu besprechen.

Schazillo (46) untersuchte Trephone, die er in Form von Lymphozyten aus Peritonealexsudaten zuführte, auf die Regeneration von Geweben und fand eine starke Beschleunigung derselben. Aehnliches fand Bergami (47) an Wunden, die schneller heilten, wenn er sie mit mit Embryonalextrakt befeuchteter Gaze anstatt mit Ringerlösung bedeckte.

Noch schwieriger zu beurteilen sind die nun zu besprechenden Versuche an Zellkulturen. Alb. Fischer (48) beobachtete, daß die Exkrete von Sarkomzellen, die in Plasma gezüchtet wurden, das Wachstum von normalen Fibroblasten beschleunigten. Er ist der Ansicht, daß die Lebenstätigkeit der Gewebszellen überhaupt unter Kontrolle von gewissen Substanzen, den Desmonen, steht, die im lebenden Protoplasma existieren und die auf dem Wege über die Protoplasmabrücken von einer Zelle zur anderen gelangen sollen. Die wichtigsten Erzeuger der Desmone sollen die Leukozyten sein. Er setzt z. B. zu degenerierten, kaum lebensfähigen Fibroblastenkulturen kleine Mengen von Leukozyten zu, und es zeigt sich dann, daß die Fibroblasten von neuem lebhaftes Wachstum beginnen und das Aussehen von jungen, gesunden Zellen gewinnen. Fischer diskutiert die Möglichkeit, daß die Leukozyten toxische Substanzen, die die Degeneration herbeiführen, phagozytieren, oder daß die in den Leukozyten enthaltenen Desmone das Wachstum anregen. Die wesentlichsten Untersuchungen über diese Art Wirkung von Stoffwechselprodukten hat wohl schon vor Fischer Alexis Carrel (45) an Fibroblasten gemacht. Auch er findet, daß gewisse Substanzen des Embryonalextraktes die Zellteilung in vitro anregen. Er nimmt an, daß Wachstum fördernde Stoffe den Geweben zugeführt werden müssen, ehe sie zur Wundheilung und Regeneration schreiten können, und zwar enthalten auch nach seinen Versuchen Leukozyten oder Leukozytenextrakte derartige Substanzen. Er experimentierte mit Fibroblastenkulturen, deren Flächengröße er mit einem Zeichenapparat aufzeichnete, dann mit dem Planimeter maß. Gleichzeitig setzte er Kontrollkulturen mit Ringerlösung an und verglich. Er fand, daß das Serum und Plasma von Tieren sowohl Wachstum hemmende als auch Wachstum fördernde Substanzen für Fibroblasten enthielt. Im Serum junger Tiere überwiegt die Wachstum fördernde Substanz, und die hemmende ist zunächst nicht vorhanden, steigert sich dann allmählich mit dem Alter des Tieres, bis schließlich die Wachstum hemmende Substanz überwiegt. Dabei ist wohl anzunehmen, daß diese im Serum befindlichen Substanzen aus Zellen stammen. Steigern kann man die Wachstum

hemmende Wirkung des Serums durch Erhitzen auf 56°; bei 100° wird seine Wirkung wieder dem des nicht erhitzten Serums gleich. Für heterologe Fibroblasten hingegen ist das erhitzte Serum ein besseres Medium als unerhitztes (49). Carrel glaubt das bessere Wachstum von heterologen Zellen in erhitztem Serum auf Zerstörung von Alexinen zurückführen zu dürfen. Die hemmenden Substanzen bilden einen Schutz des Organismus gegen übermäßige Zellwucherung. Um die Wirkung von hemmenden und fördernden Stoffen getrennt nachzuweisen, verfuhr er folgendermaßen: Ein Teil Plasma, 3 Teile Serum wurden als Medium benutzt. Durch Kohlensäuredurchströmung fällte er die Globuline. Dann vermischte er dieses Präzipitat mit Tyrodelösung. Es zeigte sich dabei, daß Tyrodelösung mit dem Serumpräzipitat besseres Wachstum der Fibroblasten hervorbrachte. Es müssen also im Präzipitat Wachstum fördernde Substanzen vorhanden sein. Außerdem stellte er dabei fest, daß das Wachstum der Fibroblasten im normalen Serum mehr gehemmt ist, als in dem seiner Globuline beraubten (50).

Carrel ist im Gegensatz zu anderen der Ansicht, daß die wirksamen Substanzen keine Hormone, sondern wirkliche Nährstoffe sind, höchstwahrscheinlich Eiweißkomponenten, deren Natur noch unbekannt ist, die aber im Zellstoffwechsel gebildet werden, vor allem in Leukozyten und in Drüsengewebe. Epithel- und Bindegewebszellen vermögen weder Aminosäuren noch andere Eiweißkörper des Serums anzugreifen, aber Lymphozyten haben diese Fähigkeit, können die Eiweißsubstanzen verarbeiten und später in der Serumkultur befindliche Fibroblasten, die dort kein Wachstum zeigten, mit ihren Ausscheidungsprodukten zur Zellteilung anregen. In Wunden nehmen nach Carrel (51) die Fibroblasten erst ihre Funktion der Teilung wieder auf, wenn ihnen Lymphozyten diese Nährstoffe (Trephone) bringen.

V.

Alle diese zuletzt genannten Beispiele beziehen sich wohl auf Zellen verschiedener Systeme, wenn sie auch gelegentlich ineinander übergehen können. Sie können jedoch als Prototypen für das gelten, was auch in Zellsystemen mit gleichartigen Zellen erwartet werden kann, wenn die Zellindividuen verschieden sind. Aus verschiedenen früher besprochenen Versuchen an Einzellern müssen wir schließen, daß in natürlichen Zellsystemen mit

gleichartigen Zellen Individuen sind, wie z. B. sterbende und alternde Zellen, eigenartige Substanzen produzieren, und Individuen, die für solche Stoffe besonders (individuell, typisch) empfindlich sind. (Histamin-, Bestrahlungsversuche.) Die Zusammensetzung eines Zellsystems aus solchen aufeinander eingestellten Individuen wird von Handovsky (1) Heterovitalität genannt, nachdem er früher den Ausdruck im allgemeineren Sinne gebraucht hatte. Diese Heterovitalität, so dürfen wir annehmen, ist also nicht nur eine statistische, sondern eine biologisch-dynamische Eigenschaft eines Zellsystems.

Literatur.

1. Handovsky. Habilitationsschrift 1922, vgl. Pflügers Arch. 195, 253, 1922. — Münchener Med. Wochenschrift 1925, S. 252. — Deutsche Med. Wochenschrift 1926, Nr. 39. — Elemente der Arzneiwirkung Leipzig 1925. — Handovsky, du Bois-Reymond und von Strantz. Arch. f. exp. Path. und Pharm. 100, S. 273, 1923.
2. Korschelt. Lebensdauer, Altern und Tod. Jena. Fischer. 1922. S. 74. 105. 86. 198. 60. 187.
3. Krecker Frederik. Journ. of. exp. Zool., Bd. $37/_1$, S. 27. 1923.
4. Weigert Carl 1896. Vortrag geh. auf der Naturforscherversammlung in Frankfurt a. M.: „Neue Fragestellungen in der patholog. Anatomie."
5. Haberland G. Beiträge z. allg. Botanik. 2. 1921. Sitz.-Ber. Akad.-Berlin. Math. nat. Kl. Bd. 111. 1902.
6. Küster E. 1925. Pathol. Pflanzenanatomie. Jena.
7. Bier A. 1925. München. med. Wochenschr. 72, Nr. 18, 19.
8. v. Gaza. 1922. Arch. f. klin. Chir., Bd. 121.
9. Naswitis K. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 43, Nr. 6, 1922.
10. Miyagawa. Jap. med. world Vol. IV, 1924. — Miyagawa, Kuiura, Murai, Terada: Scient. Rep. Governm. Inst. f. infect. Diseases. Tokio Vol. III, 1923.
11. Gutherz. Der Partialtod in funktioneller Betrachtung, Jena 1926. S. 2. 12. 16. 54. 39. 40. 79. 33. 34. 18. 19.
12. Galeotti 1893. Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path., Bd. 14.
13. Loeb Leo. Journ. of med., Bd. $41/_2$ S. 247. 1920.
14. Popoff. Biol. Zentralblatt $44/_{1,\ 2}$ S. 87. 1924.
15. Vlès F., Dragoin J., Rose M. C. r. d. s. de l'Ac. des sciences 176, 133. 1923.
16. Labbé Alfonse. Cpt. rend. hebd. de séances de l' acad. des sciences $176/_{20}$ S. 142. 1923.
17. Jollos. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre 24. 1920.
18. Bauer E. Arch. mikr. Anat. u. Entw. 101, 541. 1924.
19. Lederer Ludw. Zentr. f. Gynäkol. Ig $49/_{27}$ S. 145. 1925.
20. Kagan Cecilie. Zeitschr. f. Krebsforsch. Bd. $21/_6$ S. 453. 1924.
21. Heubner. Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-phys. Kl. 1922.
22. Amster S. Zentralbl. f. Bakt. usw. I. Abt. 1922. Orig.-Bd. 89. Beiheft S. 166.
23. Hopkins, Hoyt. S. Americ. journ. of physiol. Bd. $61/_3$ S. 551. 1922.
24. Sokoloff Boris. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. 3 S. 58. 1926.
25. Alberti. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. mech. Bd. $100/_{1\ 2}$ S. 83. 1923.
26. Carrel Alex. Journ. of. exp. Med. Aug. 1. 1926.
27. Fischer Alb. Journ. of. exp. med. Bd. $38/_6$ S. 667. 1923. — Cpt. rend. d. séances d. l. soc. de biol. Bd. $92/_2$ S. 109. 1925.
28. Heubner. Vhdlg. Deutscher Pathol. Ges. 1923, S. 111.
29. Marchand Felix. Arch. f. Entw. d. Org. Bd. $51/_1$ S. 256.
30. Kazama Yoshiaka. Jap. med. world. $2/_{11}$ S. 309. 1922.
31. Ross H. C. Journ. of cancer research. Vol. 3. 1918.
32. Sujiura K. Journ. of cancer research Bd. $7/_4$ S. 329. 1923.
33. Clowes G. H. Journ. of biol. chem. Bd. $50/_2$ S. 4. 1922.
34. Uei Keizo. Folia japan. pharm. Bd. $2/_3$ S. 288. 1926.

35. Rosenstirn Jul. Journ. of comcer research Bd. $10/_1$ S. 16. 1926.
36. Caspari. Strahlentherapie Bd. $15/_6$ S. 831. 1923.
37. Carrel Alex. Cpt. rend. d. séances d. l. soc. de biol. Bd. $89/_{35}$ S. 1142. 1923
38. Carrel Alex. Cpt. rend. d. séances d. l. soc. d. biol. Bd. $92/_8$ S. 544. 1925.
39. Bütschli P. Zool. Anz. 5. 1882.
40. Doflein. Das Problem des Todes u. d. Unsterblichkeit bei den Pflanzen und Tieren. Jena 1919.
41. Woodruff S. Proc. of the soc. of. exp. biol. a. med. Bd. $18/_7$ S. 240. 1921.
42. Erdmann R. Berl. klin. Wochenschr. Nr. 30. 1921.
43. Hartmann. Arch. f. Protistenkunde 43. 1921. — Süddeutsche Monatshefte 18, S. 198. 1921. — W. Goetsch. Biol. Zentralbl. 41. 1921.
44. Child C. M. Die physiol. Isolat. v. Teilen des Organismus als Auslösungsfaktor d. Bildung neuer Lebewesen usw. Leipzig 1911.
45. Carrel Al. Journ. of exp. med. Bd. $36/_4$ S. 385. 1923.
46. Schazillo, Vrabnac dela. Ig. 8 S. 655. 1925.
47. Bergami. Atti d. reale accad. naz. dei Lincei rendiconti Bd. $2/_{34}$ S. 140. 1925.
48. Fischer Alb. Arch. f. exp. Zellforsch. Bd. $1/_3$ S. 369. 1925.
49. Carrel Alex. Journ. of exp. med. Bd. $35/_5$ S. 647. 1923.
50. Carrel Alex. Journ. of exp. med. Bd. $37/_5$ S. 653. 1923.
51. Carrel Alex. Journ. of Amer. med. assoc. $82/_4$ S. 255. 1924.